

PRIMENA LEKOVA I HRONI^NA BUBRE^NA INSUFICIJENCIJA

*Radmila Veli-kovi}-Radovanovi}, Marina Avramovi},
Goran Paunovi} i Radomir Rai-evi}*

Bubrezi su ekskretorni i/ili metaboli-ki organ za ve}inu lekova. U njima se odvija intenzivan metabolizam i sekrecija supstancija neophodnih za normalno funkcionisanje pojedinih organa i tkiva. Primena lekova u insuficijenciji bubrega pove}ava rizik za nastanak ne`eljenih i toksi-nih dejstava. Neophodna je pa`ljiva modifikacija doziranja lekova koji se izlu-uju ili metaboli}u u bubrezima, posebno za lekove sa malom terapijskom {irinom, kao i lekove ~iji su ne`eljeni efekti u tesnoj vezi sa njihovom kumulacijom. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (3): 77-80.

Klju~ne re-i: bubreg, lekovi, bubre`na insuficijencija

Institut za nefrologiju i hemodijalizu Klini-kog centra u Ni{u

Kontakt: Radmila Veli-kovi} - Radovanovi}
Institut za nefrologiju i hemodijalizu Klini-kog centra
Bulevar Dr Zorana ~in}ija 48
18000 Ni{, Srbija i Crna Gora
E-mail: milanvel@bankerinter.net

‡ promenama u volumenu distribucije lekova ili vezivanju za proteine plazme,
‡ adicijom toksi-nih dejstava lekova i metaboli-kih poreme}aja, i
‡ pove}anom osetljivo}u ciljnih organa (4,5).

Uvod

Bubrezi igraju veoma zna-ajnu ulogu u eliminaciji mnogih lekova zbog svoje ekskretorne i metaboli-ke funkcije. Bubre`na insuficijencija (BI) mo`e zna-ajno da promeni klirens lekova i na taj na-in prouzrokuje brojne klini-ke posledice (1,2).

Najva`nja posledica BI je smanjeno izlu-ivanje lekova iz organizma, mada se u toku BI mogu izmeniti i drugi farmakokineti-ki parametri (resorpcija, distribucija i vezivanje za proteine plazme, metabolizam lekova i bubre`na hemodinamika). Tako`e, BI mo`e uticati i na farmakodinamiju lekova (3,4).

Lekovi mogu:

1. dovesti do pogor{anja bubre`ne bolesti, odnosno BI (imunolo{kim ili mehanizmima neposredne i posredne toksi-nosti) (Tabela 1),

2. potencirati svoje dejstvo (opstruktivne bolesti bubrega, promene u vezivanju za proteine plazme, hipalbuminemija u nefrotskom sindromu), i

3. biti neefikasni u umerenoj i terminalnoj BI (uroantiseptici, urikozurici).

Tome treba dodati da su bolesnici sa akutnom i hroni-nom BI ~esto na kompleksnoj medikamentoznoj terapiji, {to dodatno pove}ava rizik od nastanka ne`eljenih i toksi-nih dejstava lekova (4).

Porast ne`eljenih i toksi-nih dejstava lekova u BI mo`e se objasniti:

‡ smanjenim izlu-ivanjem lekova i njihovih aktivnih metabolita iz organizma,

Izlu-ivanje lekova

Lekovi se putem bubrega izlu-uju u nepromenjenom obliku ili kao metaboliti. Obi~no su metaboliti hidrosolubilniji od primarnog jedinjenja, te se stoga lak{e izlu-uju. Njihova farmakolo{ka ili toksi-na aktivnost mo`e biti ista ili ve}a od primarnog jedinjenja (4). Izlu-ivanje lekova putem bubrega se odvija pomo}u 5 mehanizama:

Tabela 1. Klini-ki sindromi uzrokovani lekovima

Klini-ki sindrom	Uzro-nik
Akutna bubre`na insuficijencija	
Prerenalna/ hemodinamska	ciklosporin, tacrolimus, ACE inhibitori, kontrast, amfotericin B, NSAID
Intrarenalna - akutna tubulska nekroza	aminoglikozidi, neki cefalosporini, amfotericin B, cisplatin
- akutni intersticijski nefritis	penicilini, cefalosporini, sulfonamidi, rifampicin, NSAID, interferon, interleukin 2
- postrenalni/ opstruktivni	aciklovir, analgetici
Hroni-na bubre`na insuficijencija	litijum, analgetici, ciklosporin, takrolimus, cisplatin
Nefrotski sindrom	zlato, NSAID, penicilamin, captopril, interferon

1. Isklju-ivo glomerularnom filtracijom (npr. manitol, vankomicin),

2. Intrarenalnom degradacijom (insulin, glukagon i ve}ina drugih hormona velike molekularne te`ine).

3. Salicilati i aminoglikozidi podle`u pasivnoj glomerularnoj filtraciji i reapsorpciji u tubulima.

4. U BI izlu-ivanje lekova aktivnom tubularnom sekrecijom nije zna-ajno poreme}eno, npr. beta laktamski antibiotici se gotovo normalno izlu-uju.

5. Neki lekovi podle`u pasivnoj glomerularnoj filtraciji i aktivnoj tubularnoj reapsorpciji (aminoglikozidi). Oni se koncentri{u u }elijama tubula i prouzrokuju toksi-nu tubularnu nekrozu.

U toku BI dolazi do smanjenja i glomerularne filtracije i tubularne sekrecije {to se mora imati u vidu kod propisivanja lekova bolesnicima sa BI.

Bioraspolo`ivost

Bioraspolo`ivost ozna-ava koli-inu leka koja se apsorbuje nakon oralne administracije. Promene bioraspolo`ivosti lekova u bubre`noj slabosti nisu zna-ajnije izu-avane. Poznato je da lekovi za vezivanje fosfata (npr. ALOH) helatno vezuju gvo`e, acetylsalicilnu kiselinu i ciprofloksacin u digestivnom traktu. Kalcijum se neznatno resorbuje iz creva u nedostatku vitamina D. Promene u sekreciji HCL mogu promeniti resorpciju furosemida, pindolola, FeSO₄, folne kiseline, hlorpropamida, kloksacilina i dr. (6,7).

Volumen distribucije

Volumen distribucije lekova se mo`e promeniti u bubre`noj slabosti: zbog retencije te-nosti i pove}anja volumena cirkuli{u}e krvi, promena u vezivanju lekova za proteine plazme i tkiva i promena u odnosu masnog i mi{i}nog tkiva (3).

Starije osobe poseduju ve}i sadr`aj masnog tkiva, proporcionalno njihovoj telesnoj te`ini (25% mu{karci i 40% `ene), {to pove}ava volumen distribucije hidrosolubilnih lekova.

Vezivanje za proteine plazme

Poznato je da se ve}ina lekova vezuje za albumine ili druge proteine plazme. Vezivanje za proteine plazme je smanjeno u bubre`noj slabosti, proporcionalno stepenu BI i hipoalbuminemiji. Zbog toga je pove}ana slobodna, farmakodinamski aktivna frakcija leka, a sledstveno tome i toksi-nost. Uremijski toksini, kompetitivnom inhibicijom, zna-ajno mogu smanjiti afinitet vezivanja za proteine plazme. U bubre`noj slabosti dolazi do sinteze proteina sa manjim brojem vezuju}ih mesta (1,2,5).

Efekte lekova na ciljne organe

Veoma malo se zna o farmakodinamskim promenama u BI. Zbog promena u strukturi belan-evina

plazme mogu}e je o-ekivati i promene u osobinama receptora, njihovom afinitetu i broju. Dejstvo lekova mo`e, isto tako biti promenjeno i sekundarno, elektrolitnim disbalansom, promenom pH, kao i dr. posledicama uremije. U eksperimentu je pokazan poja-an efekat fenobarbitona u BI. Kod bolesnika sa BI neki lekovi mogu prouzrokovati metaboli-ke poreme}aje, bez obzira na stepen eliminacije.

Antibiotici mogu promeniti normalnu crevnu floru i smanjiti razlaganje ureje u digestivnom traktu. Smanjuje se kiselost `eludnog soka i pove}ava mogu}nost nastanka pepti-kog ulkusa (1,2). Pove}ava se osetljivost srca na digitalis, hipokaliemiju i hiperkalcemiju.

Potrebne su ve}e doze diuretika, {to mo`e prouzrokovati disekvilibrijum elektrolita i gluvo}u. ^esto su potrebne ve}e doze antibiotika za le-enje infekcije urotakta -ime se pove}ava mogu}nost nastanka ne`eljenih dejstava. Krvnomo`dana barijera je propustljivija za sedative.

Propisivanje lekova u bubre`noj insuficijenciji

Od primarnog zna-aja za propisivanje lekova u BI su: klirens leka, bioraspolo`ivost, volumen distribucije, vezivanje za proteine plazme i promena polu`ivota lekova u plazmi (4,5). Glavna determinanta za izmenu doziranja lekova u BI je klirens leka. Promena klirensa, me|utim, nije uvek u korelaciji sa tubularnom sekrecijom leka i farmakokineti-kim poreme}ajima, uslovljenim ekstrarenalnim faktorima. Postoje}e monografije za doziranje lekova u BI pru`aju uputstva, dobijena merenjem ili utvr|ivanjem klirensa, polu`ivota i volumena distribucije lekova (4,5,6). Stoga se moraju smatrati aproksimativnim, jer se, tako|e, menjaju resorpcija, distribucija i metabolizam lekova. Pored toga kod propisivanja lekova u BI moraju se uzeti u obzir godine starosti bolesnika, pol, ukupni volumen te-nosti organizma i nutricionni status.

Modifikacija doziranja u bubre`noj insuficijenciji

Promena doznog re`ima je od posebnog interesa za lekove koji se primarno izlu-uju renalnim putem, lekove sa malom terapijskom {irinom (digoksin) i lekove kod kojih su ne`eljeni efekti u korelaciji sa njihovom kumulacijom (1, 4, 5). Posebno treba obratiti pa`nju kod prepisivanja slede}ih antibiotika: aminoglikozida i vankomicina, tetraciklina (osim doxiciklina) i antibiotika koji sadr`e Na i K (npr. milion jedinica benzilpenicilina pove}ava nivo serumskog natrijuma za 1,7 mmol) (10, 11, 12).

Kod bolesnika sa BI treba postepeno dosti}i terapijsku koncentraciju leka u plazmi kori}enjem minimalnih terapijskih doza, odn. `eljeni efekat dobiti postepenim pove}anjem terapijske doze (npr. antihipertenzivi).

Aminoglikozidi

Me|u antibioticima koji mogu dovesti do o{te}enja bubrega posebno mesto imaju aminoglikozidi. Oni predstavljaju grupu baktericidnih antibiotika sa primarnim delovanjem na aerobne, gram negativne bakterije, ~ije se farmakolo{ko dejstvo zasniva na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina. Izlu-uju se skoro isklju-ivo renalnim putem, glomerularnom filtracijom i pri tome koncentri{u u urinu. Aminoglikozidni antibiotici deluju i na druge segmente nefrona (npr. sabirne kanali}e), {to mo`e biti razlog neoliguri-ne akutne tubularne nekroze (6).

Nefrotoksi-ni potencijal korelira sa koncentracijom leka u kori bubrega. Brojna eksperimentalna ispitivanja su pokazala da je patofiziolo{ka osnova o{te}enje }elijskih organela, enzima i struktura }elijskih membrana tubulskih }elija. Aminoglikozidi inhibiraju fosfolipaze, ATP-aze, alteriraju funkcije mitohondrija i ribozoma, indirektno remete funkciju autokoida i intra}elijskih sekundarnih glasnika, kakvi su inozitol fosfati, diacilglicerol i prostaglandini (5,6). Takvo nefrotoksi-no delovanje ne samo da potenciraju drugi antimikrobni agensi (neki cefalosporini, klindamicin, amfotericin B), ve} i neki drugi lekovi, kao {to su metotreksat i diuretici Henle-ove petlje.

Razli-iti faktori mogu da predisponiraju aminoglikozidnu nefrotoksi-nost: stariji bolesnici, neadekvatna doza, trajanje le-enja, prethodna bolest bubrega, dehidracija, hipokalijemija, istovremena primena drugih nefrotoksi-nih lekova i oboljenja jetre. U klini-koj praksi je ~esta neracionalna kombinacija gentamicina sa furosemidom i nesteroidnim anti-reumaticima ({to potencira njihovu nefrotoksi-nost). O{te}enje bubrega aminoglikozidima je kumulativno, kao posledica nagomilavanja leka u proksimalnim tubulima. Rani znak o{te}enja je pove}ano izlu-ivanje beta2 mikroglobulina zbog smanjene reapsorpcije u o{te}enim proksimalnim tubulima. Prva klini-ka abnormalnost koja se otkriva je porast kreatinemije, obi-no 7 dana posle primene leka. Razvoj bubre`ne insuficijencije mo`e nastati i nekoliko dana nakon obustave leka (to potvr|uje prolongirano dejstvo leka u proksimalnim tubulima) (2,3).

Prevenција aminoglikozidne nefrotoksi-nosti se najbolje posti`e pa`ljivim doziranjem i pra}enjem koncentracije leka u krvi kod dugotrajne primene. Neophodna je modifikacija doziranja pri smanjenju glomerularne filtracije jer se ovi lekovi primarno elimini{u urinom. Alternativna metoda je jednokratno dnevno doziranje sa inicijalnom dozom aminoglikozida od 5 mg/kg. Racionalno obja{njenje ovog koncepta ogleda se u direktnoj korelaciji izme|u koncentracije leka i njegove baktericidne aktivnosti. Nefrotoksi-nost leka se smanjuje sa smanjenjem koncentracije (8, 9, 12).

Novija istra`ivanja su posve}ena potencijalno protektivnom delovanju razli-utih lekova, koji bi smanjili nefrotoksi-no dejstvo aminoglikozida. Metimazol (tiamazol), koji deluje kao antioksidans, mo`e smanjiti nefrotoksi-no dejstvo gentamicina u eksperimentalnim uslovima.

Na zdravim dobrovoljcima je utvr}eno protektivno dejstvo verapamila na o{te}enja izazvana gentamicinom. Nefroprotektivno dejstvo su pokazali i neki analozi petoksifilina i lipopeptidi kao {to je daptomicin (5, 6).

Radiografska kontrasna sredstva

Smatra se da kontrasna nefropatija predstavlja tre}i vode}i uzrok intrahospitalne akutne bubre`ne insuficijencije. Intravenski primenjena (i.v.) radiografska kontrasna sredstva prevazilaze nefrotoksi-ni potencijal aminoglikozidnih antibiotika. Kod relativno zdravih, bez faktora rizika, incidencija kontrasne nefropatije, pri intravenskoj urografiji, angiografijama i kompjuterizovanoj tomografiji s kontrastom, nije velika i iznosi ispod dva posto. Rizik ne grupe su: bolesnici s insuficijencijom bubrega, dijabeti-ari s proteinurijom i azotemijom, dehidrirani i bolesnici starije dobi. Op{te je prihva}en stav da insuficijencija bubrega (kreatinemija >133 mmol/l) predstavlja najzna-ajni faktor rizika za nastanak kontrasne nefropatije (8,9).

Primena preventivnih mera ima primarni zna-aj u spre-avanju nastanka kontrasne nefrotoksi-nosti. Odre|ivanje kreatinemije, pre i posle kontrasnog snimanja, predstavlja najsenzitivniji i najjednostavniji postupak za njeno otkrivanje (9).

ACE inhibitori i progresija bubre`ne insuficijencije

Eksperimentalne i klini-ke studije su pokazale povoljan uticaj ACE inhibitora na tok dijabetesne nefropatije i drugih bubre`nih bolesti. Smatra se da oni usporavaju progresiju hroni-ne bubre`ne insuficijencije nezavisno od njihovog sistemskog antihipertenzivnog dejstva. Uprkos prednostima ACE inhibitori se moraju primenjivati oprezno kod starijih bolesnika i onih sa kompromitovanom bubre`nom perfuzijom, zbog rizika pogor{anja bubre`ne funkcije. U riziku grupu spadaju bolesnici sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom renalnih arterija, nefrotskim sindromom, kongestivnom sr-anom insuficijencijom i hiperreninijom, te je kod njih neophodna stalna kontrola ureje, kreatinina i kalijuma tokom primene ACE inhibitora (9,12).

Literatura

1. Veli-kovi} Radovanovi} R, Avramovi} M, Malobabi} Z, Kostić S, Mitić B, \or|evi} V. The use of drugs in renal failure. Medical investigation 1999; 33 (2): 43-6.
2. Carmichael D.J.S. Handling of drugs in kidney disease. Oxford textbook of clinical nephrology 1995:175-95.
3. Cutler R, Forland Sand Hammond J. Pharmacokinetics of Drugs and Effect of Renal Failure. Textbook of nephrology 1995:1597-623.
4. Lohr J, Willsky G, Acara M. Renal Drug Metabolism. 1998;50:111-34.
5. \or|evi} V. Nefrologija: Primena lekova u bure`noj insuficijenciji. Vranje: Nova Jugoslavija; 1997.
6. Ka`ić T, \ukanovi} Lj, Radulović S, Solomun Lj. Lekovi u bubre`noj insuficijenciji. Vr{ac: Hemofarm; 1993.
7. Bennett W, Aronoff Er, Golper TA. Drug prescribing in renal failure dosing guidelines for adults. Philadelphia: American College of Physicians; 2001.
8. Takeda M, Tojo A, Sekine T, Hosoyawda M. Role of organic anion transporter 1(OAT1) in cephaloridine (CER) † induced nephrotoxicity. Kidney Int 1999; 56: 2128-36.
9. Aronoff G. Drug prescribing in renal failure. New York: Dosing Guidelines for Adults. Fourth ed; 2003.
10. Chambers HF, Sande M.A. In: Goodman and Gillman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Ed. New York; Mc Graw † Hill; 2001.
11. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. Stamford: Appleton and Lange. VII Ed; 1998.
12. Rang HP, Dole MM, Ritter JM. Pharmacology. III Ed. London: Churchill Livingstone; 1995.

THE USE OF DRUGS IN RENAL FAILURE

*Radmila Velickovic-Radovanovic, Marina Avramovic,
Goran Paunovic and Radomir Raicevic*

Beside excretory role in elimination of many drugs, there is intensive metabolism and secretion in kidney, which is essential for normal functioning of many organs and systems. The use of drugs in renal failure is associated with doubled risk of side and toxic effects. That is the reason why meticulously modified dosing of drugs eliminating or metabolized by kidney is essential, particularly drugs with small therapeutic wideness and drugs which cumulate. *Acta Medica Medianae 2004; 43(3): 77-80.*

Key words: kidney, drugs, renal failure